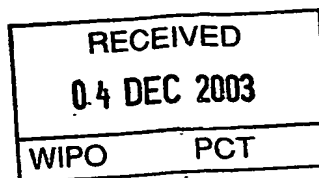


P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 C1-A0204P	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/05372	国際出願日 (日.月.年) 25.04.03	優先日 (日.月.年) 26.04.02
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ¹ C12N 15/00, C07K 16/44, C12N 5/10, C12P 21/08, C12Q 1/02, G01N 33/50, G01N 33/15, A61K 39/395, A61P 25/00, A61P 37/00		
出願人 (氏名又は名称) 中外製薬株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
I ☒ 国際予備審査報告の基礎
II ☐ 優先権
III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
IV ☐ 発明の単一性の欠如
V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
VI ☐ ある種の引用文献
VII ☐ 国際出願の不備
VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 25.04.03	国際予備審査報告を作成した日 17.11.03	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 みどり 電話番号 03-3581-1101 内線 3448	4N 9152

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

Best Available Copy

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☒ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☒ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	9、14、26	有
	請求の範囲	1-8、10-13、15-25、27-34	無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-34	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-34	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1: WO 99/38008 A1 (Prolifaron, Inc.) 1999.07.29
 文献2: XIE M.H. et al, Nature Biotechnology 1997, Vol. 15, p. 768-771
 文献3: WO 98/50431 A1 (Genentech, Inc.) 1998.11.12
 文献4: SCOTT W. et al, J. Biol. Chem. 1998, Vol. 273, p. 5307-5314
 文献5: TAKAHASHI T. et al, J. Biol. Chem. 1996, Vol. 271, No. 29, p. 17555-17560
 請求の範囲1-8、10-13、15-25、27-34
 請求の範囲1-8、10-13、15-25、27-34は、国際調査で引用された文献1により新規性を有しない。
 文献1には、細胞増殖に関連する受容体のscFvライブラリーを作って、アゴニスト抗体をスクリーニングすることが記載されている。

請求の範囲9

請求の範囲9は、国際調査で引用された文献1及び周知技術により進歩性を有しない。文献1において、ファージミドに代えて、周知のレトロウイルスベクターを使用することは、当業者にとって容易である。

請求の範囲14

請求の範囲14は、国際調査で引用された文献1及び周知技術により進歩性を有しない。受容体がヘテロ二量体である場合、第一の受容体鎖及び第二の受容体鎖に結合できる抗体をスクリーニングするようにすることは、当業者が適宜なし得ることである。

請求の範囲26

請求の範囲26は、国際調査で引用された文献1及び文献3により進歩性を有しない。

文献3には、抗体のCH3にKnobs-into-holeを導入することが記載されている。
 文献1のscFvライブラリーにおいて、抗体のCH3領域に文献3に記載のKnobs-into-holeを導入することは、当業者が容易になし得ることである。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

請求の範囲 1-6、8、10-13、15-25、27-34

請求の範囲 1-6、8、10-13、15-25、27-34 は、国際調査で引用された文献 2 により新規性を有しない。

文献 2 には、M13 ファージ上にディスプレイされた scFv のライブラリーを使用して、キメラ受容体である MuSK-Mp1 を介して、因子依存性細胞 Ba/F3 における細胞増殖を増加させる能力、すなわち、MuSK の二量体化を増やす能力を検査することにより、アゴニスト活性を有する scFv をスクリーニングすることが記載されている。

請求の範囲 7

請求の範囲 7 は、国際調査で引用された文献 1 及び文献 2 により進歩性を有しない。

文献 2 において、受容体として、文献 1 に記載の G-CSF 受容体を使用することは、当業者にとって容易である。

請求の範囲 9

文献 2 において、ファージミドに代えて、周知のレトロウイルスベクターを使用することは、当業者にとって容易である。

請求の範囲 14

受容体がヘテロ二量体である場合、第一の受容体鎖及び第二の受容体鎖に結合できる抗体をスクリーニングするようにすることは、当業者が適宜なし得ることである。

請求の範囲 26

文献 3 には、抗体の CH3 に Knobs-into-hole を導入することが記載されている。

請求の範囲 1-7、29-31、33

請求の範囲 1-7、29-31、33 は、国際調査で引用された文献 4 により新規性を有しない。

文献 4 には、細胞増殖活性を示す 14 種類の成長ホルモン受容体モノクローナル抗体のうち、キメラヒト GHR か G-CSF 受容体を発現する FDC-P1 と BAF-B03 細胞の増殖を誘導する活性を有するものを検索することが記載されている。mAb 263 は、受容体二量体化の促進に加えて GH に似た受容体の立体配座変化を誘導するものである。

請求の範囲 1-7、29-31、33

請求の範囲 1-7、29-31、33 は、国際調査で引用された文献 5 により新規性を有しない。

文献 5 には、G-CSFR と Fas のハイブリッドレセプターを発現するマウス T 細胞 FDC-P1 は、アゴニスト作用を有する抗 Fas 抗体により、二量体化し、増殖を刺激することが記載されている。

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)



Applicant's or agent's file reference C1-A0204P	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP03/05372	International filing date (day/month/year) 25 April 2003 (25.04.03)	Priority date (day/month/year) 26 April 2002 (26.04.02)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/00, C07K 16/44, C12N 5/10, C12P 21/08, C12Q 1/02, G01N 33/50, 33/15, A61K 39/395, A61P 25/00, 37/00		
Applicant CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25 April 2003 (25.04.03)	Date of completion of this report 17 November 2003 (17.11.2003)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/05372

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/05372

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	9, 14, 26	YES
	Claims	1-8, 10-13, 15-25, 27-34	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-34	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-34	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO 99/38008 A1 (Prolifaron, Inc.), 29 July 1999

Document 2: M. H. XIE et al., Nature Biotechnology 1997, Vol. 15, pages 768-771

Document 3: WO 98/50431 A1 (Genentech, Inc.), 12 November 1998

Document 4: W. SCOTT et al., J. Biol. Chem., 1998, Vol. 273, pages 5307-5314

Document 5: T. TAKAHASHI et al., J. Biol. Chem., 1996, Vol. 271, No. 29, pages 17555-17560

Claims 1-8, 10-13, 15-25 and 27-34

Claims 1-8, 10-13, 15-25 and 27-34 lack novelty in the light of document 1 cited in the international search report.

Document 1 discloses the feature of creating a scFv library of receptors that are related to cellular proliferation, and screening for agonist antibodies.

Claim 9

Claim 9 does not involve an inventive step in the light of document 1 cited in the international search report and well-known art. A person skilled in the art could easily use well-known retrovirus vectors in the

place of the phagemids in the invention that is disclosed in document 1.

Claim 14

Claim 14 does not involve an inventive step in the light of document 1 cited in the international search report and well-known art. In cases when the receptors are heterodimeric, a person skilled in the art could screen for antibodies that are capable of binding to the first receptor chain and the second receptor chain, as necessary.

Claim 26

Claim 26 does not involve an inventive step in the light of document 1 and document 3 cited in the international search report.

Document 3 discloses the feature of introducing a knob-into-hole mutation into the CH3 of an antibody.

A person skilled in the art could easily introduce the knob-into-hole mutation that is disclosed in document 3 into the CH3 domains of the antibodies in the scFv library that is disclosed in document 1.

Claims 1-6, 8, 10-13, 15-25 and 27-34

Claims 1-6, 8, 10-13, 15-25 and 27-34 lack novelty in the light of document 2 cited in the international search report.

Document 2 indicates screening for scFvs that exhibit an agonistic activity by using the library of scFvs that are displayed upon the M13 phage and examining the scFvs therein for an ability to induce cellular proliferation in a factor-dependent cell line (Ba/F3) through the chimeric receptor MuSK-Mpl, or, in other words, for an ability to induce the dimerization of MuSK.

Claim 7

Claim 7 does not involve an inventive step in the light of document 1 and document 2 cited in the international search report.

A person skilled in the art could easily use the G-CSF receptors that are disclosed in document 1 as the receptors in the demonstration that is indicated in document 2.

Claim 9

A person skilled in the art could easily use well-known retrovirus vectors in the place of the phagemids in the demonstration that is indicated in document 2.

Claim 14

In cases when the receptors are heterodimeric, a person skilled in the art could screen for antibodies that are capable of binding to the first receptor chain and the second receptor chain, as necessary.

Claim 26

Document 3 discloses the feature of introducing a knob-into-hole mutation into the CH3 of an antibody.

Claims 1-7, 29-31 and 33

Claims 1-7, 29-31 and 33 lack novelty in the light of document 4 cited in the international search report.

Document 4 indicates the detection of growth hormone receptor monoclonal antibodies which exhibit a proliferative activity in relation to FDC-P1 and BAF-Ab263 cells that express chimeric GHR or G-CSF receptors from among the 14 types of growth hormone receptor monoclonal antibodies that exhibit a cell-proliferating activity. The monoclonal antibody mAb263 promotes receptor dimerization and induces specific changes in receptor conformation

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/05372

similar to GH.

Claims 1-7, 29-31 and 33

Claims 1-7, 29-31 and 33 lack novelty in the light of document 5 cited in the international search report.

Document 5 indicates that agonistic anti-Fas antibodies stimulate the dimerization and cellular proliferation of mouse T-cells (FDC-P1) which express hybrid G-CSFR and Fas receptors.